Ailesinde Kronik Hepatit B Virusu İnfeksiyonu Bulunan Kişilerde Okült Hepatit B Varlığının Araştırılması

Investigating Occult Hepatitis B in Individuals With Family History of Chronic Hepatitis B Virus Infection

Betül Ersöz-Acar[1], Mahmut Sünnetçioğlu[2], Mehmet Parlak[3]

[1]Edirne Sultan 1. Murat Devlet Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Edirne, Türkiye
[2]Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Van, Türkiye
[3]Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Van, Türkiye

Özet

Amaç: Okült hepatit B (OHB), HBsAg-negatif kişilerde hepatit B virusu (HBV) genomunun karaciğer ve/veya serumda tespit edilmesi olarak tanımlanmıştır. Çalışmamızın amacı, ailesinde kronik HBV infeksiyonu bulunanlarda OHB'nin durumunu tespit etmektir.
Yöntemler: İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Polikliniği'ne 2015-2016 yılları arasında başvurarak yapılan tetkiklerine göre HBsAg-negatif olan ancak ailesinde (anne, baba, eş, kardeş ve çocuk) kronik HBV infeksiyonu bulunan 327 kişi (18 ve üstü yaşta) çalışmaya dahil edildi. Bu kişilerin serumlarında, ELISA yöntemiyle HBsAg, anti-HBs, anti-HBc IgG; gerçek zamanlı ("real time") polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemiyle, serum HBV DNA düzeyleri araştırıldı.
Bulgular: Araştırmaya alınan 327 olgunun 168 (%51.4)'i kadın, 159 (%48.6)'u erkekti. Olguların sadece 6 (%1.8)'sında HBV DNA pozitifliği saptandı. Anti-HBc IgG 110 (%33.6) ve anti-HBs 193 (%59) olguda pozitifti. Çalışmaya alınan olguların aile bireylerindeki kronik HBV infeksiyonu varlığı değerlendirildiğinde; 53 (%16.2)'ünün annesinde, 60 (%18.3)'ının babasında, 84 (%25.7)'ünün kardeşinde, 103 (%31.5)'ünün eşinde, 14 (%4.3)'ünün çocuğunda ve 13 (%4.0)'ünün ailesinde birden çok kişide kronik HBV infeksiyonu saptandı. HBV DNA pozitifliği saptanan 6 olgunun 3'ünün eşinde ve 1'er olgunun da babası, kardeşi ve çocuğunda hepatit B öyküsü vardı.
Sonuçlar: Aile bireylerinde OHB sıklığının düşük olması ve HBV DNA tetkik maliyetinin yüksek olması nedeniyle aile içi OHB taramasının gerekli olmadığı görüşüne varılmıştır. Bunun yerine hem toplum sağlığı hem de maliyet düşünüldüğünde, yeni olguların ortaya çıkmasının önlenmesi amacıyla aile bireylerine HBV bulaşma yolları, klinik önemi ve alınabilecek önlemlere yönelik eğitimlerin verilmesi daha uygun gözükmektedir.
Klimik Dergisi 2019; 32(3): 245-9.

Anahtar Sözcükler: Hepatit B, okült hepatit B, HBV DNA.

Abstract

Objective: Occult hepatitis B (OHB) is defined as identification of hepatitis B virus (HBV) genome in the liver and/or in the serum of HBsAg-negative individuals. We aimed to identify the situation of OHB in persons with chronic HBV infection among family members.
Methods: 327 individuals (ages18 and above) who were referred to Infectious Diseases and Clinical Microbiology Outpatient Clinic between 2015 and 2016, and found as HBsAg-negative but learned the presence of chronic HBV infection among their family members (mother, father, spouse, sibling and offspring) were included in the study. HBsAg, anti-HBs and anti-HBc IgG tests were performed by ELISA, and HBV DNA levels were studied by real time polymerase chain reaction (PCR) in the sera.
Results: Of the 327 persons included in the study, 168 (51.4%) were female and 159 (48.6%) were male. Only 6 (%1.8) had HBV DNA positivity. Anti-HBc IgG was positive in 110 (33.6%) and anti-HBs in 193 (59%) persons. Of the individuals whose relatives were evaluated; chronic HBV infection was found in 53 (16.2%) mothers, 60 (18.3%) fathers, 84 (25.7%) siblings, 103 (31.5%) spouses, 14 (4.3%) offsprings and in 13 (4.0%) individuals whose combinations consisted of more than one family member. Of the six cases with positive HBV DNA, 3 had spouses with a history of hepatitis B and in 3 cases, a father, brother and offspring had a history of hepatitis B.
Conclusions: It is concluded that intrafamilial OHB screening is not required in family members due to the low incidence of OHB and high cost of HBV DNA testing. Considering both community health and cost, it is more appropriate to give family members the necessary education about HBV transmission paths, clinical importance and how to take measures instead of screening to prevent the emergence of new cases.
Klimik Dergisi 2019; 32(3): 245-9.

Key Words: Hepatitis B, occult hepatitis B, HBV DNA.

ORCID iDs of the authors: B.E.A. 0000-0002-0864-6557; M.S. 0000-0003-1930-6651; M.P. 0000-0001-6030-2244

Cite this article as: Ersöz-Acar B, Sünnetçioğlu M, Parlak M. [Investigating occult hepatitis B in individuals with family history of chronic hepatitis B virus infection]. *Klimik Derg.* 2019; 32(3): 245-9. Turkish.

Yazışma Adresi / Address for Correspondence:
Betül Ersöz-Acar, Edirne Sultan 1. Murat Devlet Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Edirne, Türkiye
E-posta/E-mail: ersozacar@gmail.com
(Geliş / Received: 10 Kasım / November 2018; Kabul / Accepted: 24 Mart / March 2019)
DOI: 10.5152/kd.2019.70

Giriş

Hepatit B virusu (HBV) infeksiyonları küresel bir halk sağlığı problemidir. Dünyada 2 milyar kişinin HBV ile infekte olduğu, yaklaşık 248 milyon HBV taşıyıcısı olduğu ve yaklaşık olarak her yıl 600 000 kişinin HBV'nin neden olduğu siroz ve hepatoselüler kanser (HSK) nedeniyle yaşamını kaybettiği bildirilmektedir (1). Günümüzde HBV infeksiyonunun tanısı ve prognozunun değerlendirilmesinde viral antijenlerin ve bunlara karşı oluşan antikorların saptanmasıyla yapılan serolojik yöntemler yetersiz kalabilmektedir (2). HBV infeksiyonunun iyileşmesi HBsAg'nin kaybolmasıyla birlikte HBV DNA'nın da negatifleşmesi olarak tanımlanmaktadır. Bununla birlikte, kendiliğinden ya da tedaviyle HBsAg kaybı oluşan bazı hastalarda serum ve/veya karaciğerde hassas biyolojik tekniklerle düşük düzeyde HBV DNA varlığı gösterilebilmektedir (3,4). Bu şekilde, HBsAg-negatif kişilerde HBV DNA pozitifliği saptanması, "gizli", "sessiz", "okült" veya "latent" HBV infeksiyonu olarak tanımlanmaktadır (4). Seropozitif okült hepatit B (OHB) anti-HBc ve/veya anti-HBs pozitifliğiyle beraber HBV DNA pozitifliğiyle karakterizedir. Seronegatif OHB ise anti-HBc ve anti-HBs negatif bulunurken HBV DNA pozitifliğinin tespit edildiği durumlardır (5).

HBV'nin bulaşma yolları, cinsel temas, infekte kan ya da vücut salgılarıyla parenteral temas (perkütan), infekte anneden yenidoğana bulaşma (perinatal-vertikal), infekte kişilerle cinsellik içermeyen yakın temas (horizontal) olarak sıralanabilir (6). Ülkeler HBV infeksiyonu yaygınlığı açısından yüksek (≥%8), orta (%2-7) ve düşük (<%2) endemisiteli olarak üçe ayrılmaktadır. Türkiye'nin HBV taşıyıcılığı yönünden orta endemik bölgede olduğu kabul edilmektedir (7). Centers for Disease Control and Prevention (CDC), HBsAg prevalansı %2 ve üstü olan bölgelerde doğan bireylerin hepatit B yönünden test edilmelerini önermektedir (8). Ülkemizde ailesinde kronik hepatit B (KHB) olan kişilerde rutin olarak HBsAg taraması yapılmaktadır. Ailesinde KHB bulunan kişilerde OHB prevalansı %0 ile %76.2 arasında değişmektedir. OHB pozitifliği yüksek endemik bölgelerde daha fazla görülmektedir. OHB siroz ve HSK açısından da risk teşkil etmektedir (9). Bu çalışmada, ailesinde kronik HBV infeksiyonu bulunan kişilerde OHB'nin durumunu araştırmayı amaçladık.

Yöntemler

İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Polikliniği'ne 2015-2016 yılları arasında başvuran ve ailesinde (anne, baba, eş, kardeş ve çocuk) kronik HBV infeksiyonu bulunan, 18 yaş ve üstü olgularda HBsAg, anti-HBs ve anti-HBc IgG araştırıldı. Çalışmaya HBsAg-negatif 327 olgu dahil edildi; dahil edilen olgularda polimeraz zincir reaksiyonu (PCR)'yla HBV DNA düzeyleri ölçüldü.

Onam formlarını imzalayan her kişiden üçer adet alınan kanlar soğutmalı santrifüj cihazında 15 dakika süreyle 4000 devir/dakika santrifüje edildi. Elde edilen serum örnekleri her birinin üstüne isimler kaydedilerek Ependorf tüplerinde, ikişer adet yedekleriyle beraber analize kadar derin dondurucuda -80°C'de saklandı.

Alınan kanlardan rutin tarama testleri olan HBsAg, anti-HBs, anti-HBc IgG testleri Roche cobas® cihazında ELISA yöntemiyle araştırıldı. HBsAg için <1 "cut-off index" (COI), anti-HBs için ≤10 İÜ/ml ve anti-HBc IgG için ≤1 İÜ/ml negatif olarak kabul edildi.

Serum HBV DNA düzeyleri, RTA HBV DNA Real Time PCR Version 2 (RTA Laboratuvarları, Kocaeli, Türkiye) kitiyle ölçüldü. Nükleik asid ekstraksiyonu tam otomatik manyetik bilye izolasyon yöntemiyle RTA VOLTRAN Viral Yük Tespit Sistemi (RTA Laboratuvarları, Kocaeli, Türkiye) ile ekstraksiyon robotu (Hamilton, Bonaduz, Graubünden, İsviçre) ve gerçek zamanlı PCR cihazı (CFX 96, Bio-Rad Laboratories, Inc., Hercules, CA, ABD) kullanılarak yapıldı. Yöntemin DNA saptama sınırları analitik sensitivitesi 10 İÜ/ml, lineer aralığı 9.9-1×10^9 idi.

İstatistiksel veri analizi: Çalışmada ele alınan sürekli değişkenler için tanımlayıcı istatistikler; ortalama, standard sapma, minimum ve maksimum değerler olarak ifade edilirken, kategorik değişkenler için sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Sürekli değişkenlerin grup ortalamalarını karşılaştırmada tek yönlü varyans analizi yapıldı. Varyans analizini takiben farklı grupları belirlemede Duncan testi kullanıldı. Bu değişkenler arasındaki ilişkiyi belirlemede gruplarda ayrı ayrı olmak üzere Pearson korelasyon katsayıları hesaplandı. Gruplarla kategorik değişkenler arasındaki ilişkiyi belirlemede ise χ^2 testi yapıldı. Hesaplamalarda istatistik anlamlılık düzeyi %5 olarak alındı ve hesaplamalar için IBM SPSS Statistics for Windows. Version 20.0 (Statistical Package for the Social Sciences, IBM Corp., Armonk, NY, ABD) istatistik paket programı kullanıldı.

Çalışmamız için Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan (02 sayı ve 08.10.2015 tarihli kararla) onay alındı

Bulgular

Araştırmaya dahil edilen 327 olgunun 168 (%51.4)'i kadın, 159 (%48.6)'u erkekti. Kadınların ortalama yaşı 34±12.7 (aralık, 18-74), erkeklerin ortalama yaşı 38±13.1 (aralık, 18-77) idi.

Olguların tamamında HBsAg negatifti (%100); anti-HBc IgG 110 (%33.6) kişide ve anti-HBs 193 (%59) kişide pozitifti. Çalışmamıza alınan 327 hastanın sadece 6 (%1.8)'sında HBV DNA pozitifliği saptandı. HBV DNA pozitifliği (>10 İÜ/ml) saptanan 6 olgudan 3'ü kadın, 3'ü erkekti.

Anti-HBc IgG'nin pozitif veya negatif oluşuyla HBV DNA pozitifliği arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (p=0.229). Ayrıca anti-HBs pozitifliğiyle HBV DNA arasında da anlamlı bir ilişki bulunmadı (p=0.379).

Çalışmamızdaki olguların 44 (%13.5)'ü hepatit B aşısı olmuş; 283 (%86.5)'ü olmamıştı. Olguların aşılanma öyküsüyle HBV DNA arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı (p=0.852).

Çalışmamıza dahil edilen kişilerin aile içindeki HBV infeksiyonu varlığına bakıldığında; anne 53 (%16.2), baba 60 (%18.3), kardeş 84 (%25.7), eş 103 (%31.5), çocuk 14 (%4.3) ve ailede birden çok kişide 13 (%4.0) (anne+çocuk, anne+kardeş, baba+kardeş, anne+baba, eş+kardeş, kardeş+kardeş) olarak saptandı. HBV DNA ile aile öyküsü arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı (p=0.796).

HBV DNA pozitifliği saptanan 6 kişinin 3'ünün eşinde hepatit B öyküsü vardı. Birer olgunun da baba, kardeş ve çocuğunda hepatit B öyküsü vardı. Olguların yaş ortalaması 34.8'di. Birinde aşılanma öyküsü vardı. Üç olguda anti-HBc IgG negatifti, 3 olguda da anti-HBs negatifti (Tablo 1).

Tablo 1. HBV DNA Pozitifliği Saptanan Olguların Özellikleri

Olgu No.	Yaş	Cinsiyet	Öykü	Aşılanma Durumu	Anti-HBc IgG	Anti-HBs	HBV DNA (İÜ/ml)
1	47	Erkek	Eş	Aşısız	Pozitif	Pozitif (514 İÜ/ml)	25.4
2	18	Kadın	Baba	Aşısız	Negatif	Pozitif (1000 İÜ/ml)	18.8
3	43	Kadın	Eş	Aşısız	Pozitif	Negatif (2 İÜ/ml)	12.7
4	24	Kadın	Eş	Aşılı	Negatif	Pozitif (121.6 İÜ/ml)	11.2
5	47	Erkek	Çocuk	Aşısız	Negatif	Negatif (3.5 İÜ/ml)	10.9
6	30	Erkek	Kardeş	Aşısız	Pozitif	Negatif (2.97 İÜ/ml)	10.1

İrdeleme

HBV infeksiyonları küresel bir halk sağlığı problemidir. Dünyada 2 milyar kişinin HBV ile infekte olduğu, yaklaşık 248 milyon HBV taşıyıcısı olduğu ve yaklaşık olarak her yıl 600 000 kişinin HBV'nin neden olduğu siroz ve kanser nedeniyle yaşamını kaybettiği bildirilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre dünyada her yıl yaklaşık 450 milyon yeni HBV infeksiyonunun ortaya çıkması ve bunların yaklaşık dörtte birinin kronikleşmesi, bu sürecin önümüzdeki dekadlarda da devam edeceğinin göstergesidir (1).

Türkiye'de yapılan çalışmalarda hepatit B prevalansının batıdan doğuya gidildikçe arttığı bildirilmiştir. Viral Hepatitle Savaşım Derneği ve Sağlık Bakanlığı işbirliğiyle yapılan 2008-2011 yıllarını kapsayan çalışmanın, ülkenin her bölgesinden ve çok sayıda örnekleme yapıldığı için ülke genelini yansıttığı kabul edilmiştir. HBsAg pozitifliği Güneydoğu Anadolu Bölgesi'nde %4.1, Doğu Anadolu Bölgesi'nde %3.7, İç Anadolu Bölgesi'nde %3.4, Akdeniz Bölgesi'nde %2.1, Marmara Bölgesi'nde %2.4, Karadeniz Bölgesi'nde %1.7, Ege Bölgesi'nde %1.4 olarak saptanmıştır (10).

1999-2009 arasında yapılan çalışmaların değerlendirildiği sistematik incelemede Türkiye A (Marmara ve Ege), B (Karadeniz, İç Anadolu, Akdeniz), C (Doğu Anadolu ve Güneydoğu Anadolu) olmak üzere üç bölgeye ayrılmış; HBsAg prevalansı A bölgesinde %3.52, B bölgesinde %4.95, Van ilinin de içinde bulunduğu C bölgesinde %6.76 olarak bulunmuştur (11).

Van ilinde yapılan bazı çalışmalara bakıldığında, Türkdoğan ve arkadaşları (12) tarafından Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Polikliniği'ne başvuran 137 erkek, 210 kadın toplam 347 kişide HBsAg prevalansı %9.5 (erkek %13.9, kadın %6.7) bulunmuştur. Kaya ve arkadaşları (13)'nın 2008-2010 yılları arasında yaptığı çalışmada yaşları 0-18 yıl arasında değişen toplam 1332 çocukta HBsAg prevalansı %0.2 olarak tespit edilmiştir. Kurdoğlu ve Efe (14)'nin kadınlarda yaptığı seroprevalans çalışmasında 4870 olguda HBsAg prevalansı %1.54 saptanmıştır. Kan donörleriyle ilgili verilere baktığımızda Van Devlet Hastanesi kan merkezi laboratuvarında Arabacı ve arkadaşları (15)'nın yaptığı çalışmada 7454 kan donöründe HBsAg prevalansı %2.9 oranında tespit edilmiştir.

CDC, HBsAg prevalansı %2 ve üstü olan bölgelerde doğan bireylerin hepatit B yönünden test edilmelerini önermektedir (8). Van ilinde yapılan çalışmalarda HBsAg prevalansının %2'nin üzerinde olduğu gözlemlenmiştir; bu nedenle riskli grup olan, ailesinde HBV infeksiyonu olan kişilerde OHB prevalansının da yüksek olacağı düşünülebilir.

OHB prevalansının He ve arkadaşları (16) tarafından araştırıldığı çalışmada 4437 olguda tarama yapılmış, 482'sinde HBsAg pozitif bulunmuş, geriye kalan 3955 HBsAg-negatif olgunun 27 (%0.68)'sinde OHB saptanmıştır. Datta ve arkadaşları (17)'nın yaptığı çalışmada asemptomatik kişilerde HBsAg taraması yapılmış ve pozitiflik saptananlar indeks vaka olarak kabul edilmiş, çalışmaya 28 indeks vaka dahil edilmiş ve bu vakaların aile üyelerinden 149 kişi OHB açısından incelenmiş ve 15 (%10.1)'inde tespit edilmiştir. Zhang ve arkadaşları (18)'nın yaptığı çalışmada ailesinde KHB öyküsü olan 747 olguda OHB prevalansı %8 olarak saptanmıştır.

Çalışmamıza alınan 327 olgunun sadece 6 (%1.8)'sında OHB tespit edildi. Dünya genelinde yapılan OHB prevalansının incelendiği çalışmalarda çoğunlukla ek hastalığı olanlarda (HIV infeksiyonu, kronik hepatit C, kronik böbrek yetmezliği gibi) inceleme yapılmış, aile öyküsü olanlarda yapılan çalışma sayısının çok az olduğu gözlemlenmiştir. Bahsedildiği gibi bu kısıtlı sayıdaki çalışmalarda bulunan oranlara göre çalışmamızdaki OHB prevalansı daha düşük tespit edildi. Çalışmamıza dahil edilen kişiler, bilinen HBV pozitifliği olan hastaların bilgi verilerek hastaneye başvurmaları önerilen aile bireylerinden oluşmaktaydı. Bu nedenle hastaneye ulaşımı kısıtlayan sosyoekonomik düzey düşüklüğü ve sağlık durumu düşkünlüğü gibi faktörlere sahip popülasyonun daha az oranda katılımı olduğu gözlendi. Özellikle sosyoekonomik düzeyi düşük toplumlarda HBV prevalansının daha yüksek gözlendiği bilinmektedir; bu popülasyona ulaşılarak yapılan çalışmalarda daha yüksek OHB prevalansı saptanması olasıdır.

Ülkemizde farklı özellikteki popülasyonlarda yapılan bazı OHB prevalansı çalışmaları Tablo 2'de özetlenmiştir (19-28).

Çalışmamızda 327 olgunun 168 (%51.4)'i kadın, 159 (%48.6)'u erkekti. OHB'si olan bireylerin cinsiyet yönünden karşılaştırılması yapıldığında 6 kişiden 3'ü kadın, 3'ü erkekti. He ve arkadaşları (16)'nın normal popülasyonda OHB varlığını araştırdığı çalışmasında 27 olgudan 14'ü erkek, 13'ü kadındır. Benzer şekilde çalışmamızda da cinsiyetle OHB arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı.

Çalışmamızda anti-HBc IgG 110 (%33.6) olguda pozitif, anti-HBs 193 (%59) olguda pozitif tespit edildi. Zhang ve arkadaşları (18)'nın yaptığı çalışmada kan donörlerinde anti-HBc IgG'nin 167 (%28.8) olguda pozitif, anti-HBs'nin 350 (%60.4) olguda pozitif ve ailesinde KHB öyküsü olan popülasyonda anti-HBc IgG'nin 499 (%66.8) olguda pozitif, anti-HBs'nin 523 (%70) olguda pozitif olduğu bildirilmiştir. Kan donörleri ve aile hikayesi olan gruplar anti-HBc IgG ve anti-HBs durumları açısından karşılaştırıldığında anlamlı bulunmuştur (p<0.001).

Tablo 2. Türkiye'de Okült Hepatit B'yle İlgili Bazı Çalışmaların Verileri

Yazar(lar)	Yıl	Popülasyon	Yer	Olgu Sayısı	Okült Hepatit B Sayı	Okült Hepatit B (%)
Kanbay (19)	2006	HD	Ankara	138	21	(15.2)
Göral *et al.* (20)	2005	HCV + HD	Diyarbakır	50	0	
Altındiş *et al.* (21)	2007	HD / Sağlıklı	Afyon	153/73	19	(12.4)/5 (6.8)
Yeşil (22)	2008	HD	İstanbul	80	1	(1.3)
Demir (23)	2008	DM / Kan donörü	Ankara	100/100	11	(11)/3 (3)
Doğukan *et al.* (24)	2009	HD / PD / Prediyaliz	Elazığ	77/54/43	2	(1.5)/1 (0.5)/0
Altınbaş ve Ünal (25)	2011	HIV	Ankara	28	0	
Erdoğan (26)	2011	Maligniteli / Sağlıklı	Sivas	180/60	32	(17.7)/1 (1.7)
Savcı ve Bulut (27)	2015	HD / Prediyaliz	Tokat	160/28	18	(11.3)/0
Bayram *et al.* (28)	2016	Kan donörü	İzmir / Mersin	1971/2381	0/0	

HD: hemodiyaliz, PD: periton diyalizi, HCV: hepatit C virusu, HIV: "human immunodeficiency virus".

Çalışmamızda ise anti-HBc IgG ve anti-HBs pozitifliğiyle HBV DNA pozitifliği arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (sırasıyla *p*=0.229 ve *p*=0.379).

Ülkemizde yapılan bir çalışmada HBsAg-pozitif 59 hasta ve 142 aile bireyleri olmak üzere toplam 201 kişi çalışmaya dahil edilmiş ve 142 aile bireyinde HBsAg ve anti-HBs pozitifliği araştırılmıştır. Aile bireyleri olan 142 kişiden 94 (%66.1)'ünün daha önce aşılı olduğu tespit edilmiştir (29). Çalışmamızdaki kişilerin 44 (%13.5)'ü aşılı, 283 (%86.5)'ü aşısızdı. Olguların aşı öyküsünün HBV DNA ile ilişkisi anlamlı bulunmadı (*p*=0.852).

He ve arkadaşları (16)'nın yaptığı çalışmada da 27 OHB olgusundan 17'sinde aşılanma öyküsü olduğu bildirilmiştir. Başka bir çalışmada infantil aşılamanın HBsAg-pozitif HBV infeksiyonuna karşı mükemmel koruma sağlarken OHB'den korumada daha az etkili olduğu gösterilmiştir (30). Çin'de yapılan bir çalışmada HBsAg-pozitif anneden doğan ve infantil HBV aşılaması yapılmış olan çocuklarda OHB %4.92 olarak rapor edilmiştir (31). Hindistan'da yapılan benzer bir çalışmada HBsAg-pozitif anneden doğan ve HBV aşılaması yapılmış olan çocukların %64'ünde postpartum 18. haftada OHB tespit edilirken, aynı çocuklar 24 aylıkken testler tekrarlanmış ve OHB'nin %42'ye düştüğü gözlemlenmiştir. Sonuç olarak doğumda HBV aşısı + hepatit B immün globülini uygulamasının OHB'den korumadığı düşünülmüştür (32). İran'da yapılan bir çalışmada ise aşılama sonrası anti-HBs pozitifliği gelişen HBsAg-pozitif anneden doğan çocukların %28'inde OHB geliştiği bildirilmiştir (33). Bizim çalışmamızda ise 6 OHB olgusundan 3'ünde anti-HBs pozitifti ve bunlardan yalnızca birinde aşı öyküsü vardı.

Olguların anamnezleri alındığında hepatit ve aşılanmayla ilgili bilgi düzeylerinin çok düşük olduğu gözlendi; ayrıca aşılanma oranı da (%13.4) düşüktü. Küresel bir halk sağlığı problemi olan HBV infeksiyonundan korunma ve farkındalığın artırılması amacıyla tüm halk ve özellikle riskli popülasyonda bilgilendirmenin yapılması gerekmektedir. HBV infeksiyonu bulunan kişilerin poliklinik başvuruları sırasında özellikle ailedeki tüm bireylerin aşılanma öyküsü tek tek sorgulanmalı, koruyucu hekimlik göz ardı edilmemelidir.

Ülkemizde HBsAg-pozitif olgularda aile içi bulaşmanın incelendiği çalışmada indeks vakaların aile üyelerindeki total anti-HBc pozitiflik oranları, sırasıyla annelerde %54.5, babalarda %18.2, kardeşlerde %78.8, çocuklarda %54.8, eşlerde %39 bulunmuştur (34). Çalışmamızda ise annelerde %3.7, babalarda %2.4, kardeşlerde %10.7, çocuklarda %2.4, eşlerde %11.9, ailede en az iki kişide öykü olanlarda %2.4 olarak bulunarak, en yüksek oran eşlerdeyken, karşılaştırma yapılan çalışmada ise kardeşlerde bulunmuştur. Ayrıca çalışmamızda OHB'li 6 olgunun 3'ünde anti-HBc IgG pozitifti (2 tanesinin eşinde, birinin de kardeşinde hepatit B öyküsü pozitifti).

OHB'li hastalarda serum HBV DNA düzeyi genellikle 200 İÜ/ml'den düşük saptanır ve bu düzey HBsAg-pozitif kişilere göre anlamlı olarak düşüktür (35). Çalışmamızda da benzer şekilde OHB'li kişilerin HBV DNA değerleri ortalama 14.85 İÜ/ml olarak bulundu (minimum 10.1- maksimum 25.4).

Sonuç olarak, yüksek endemisiteli bir bölge olan Van ilinde, ailesinde HBV infeksiyonu bulunan 327 olgunun sadece 6 (%1.8)'sında OHB tespit edildi. CDC'nin HBsAg prevalansı %2 ve üstü olan bölgelerde doğan bireylerin hepatit B yönünden test edilmeleri önerisine istinaden; bölgemizde de HBV infeksiyonu taramasında sadece HBsAg bakılmalıdır. Ailesinde HBV infeksiyonu bulunan aile bireylerinde OHB sıklığının düşük olması ve HBV DNA tetkik maliyetinin yüksek olması nedeniyle aile içi OHB taramasının gerekli olmadığı görüşüne varılmıştır. Bunun yerine hem toplum sağlığı hem de maliyet düşünüldüğünde, yeni vakaların ortaya çıkmasının önlenmesi amacıyla aile bireylerine HBV bulaşma yolları, klinik önemi ve alınabilecek önlemlere yönelik eğitimlerin verilmesi daha uygun gözükmektedir.

Teşekkür

Bu çalışma, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından 2015-TF-U371 sayılı proje olarak desteklenmiştir.

Çıkar Çatışması

Yazarlar, herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Kaynaklar

1. Teo EK, Lok ASF. Epidemiology, transmission, and prevention of hepatitis B virus infection [İnternet]. Waltham, MA: UpToDate Inc. [erişim 10 Kasım 2018]. https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-transmission-and-prevention-of-hepatitis-b-virus-infection.
2. Zaaijer HL, ter Borg F, Cuypers HT, Hermus MC, Lelie PN. Comparison of methods for detection of hepatitis B virus DNA. *J Clin Microbiol.* 1994; 32(9): 2088-91.
3. Torbenson M, Thomas DL. Occult hepatitis B. *Lancet Infect Dis.* 2002; 2(8): 479-86. **[CrossRef]**
4. Allain JP. Occult hepatitis B virus infection. *Transfus Clin Biol.* 2004; 11(1): 18-25. **[CrossRef]**
5. Raimondo G, Pollicino T, Cacciola I, Squadrito G. Occult hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2007; 46(1): 160-70. **[CrossRef]**
6. Özdemir D, Kurt H. Hepatit B virusu enfeksiyonlarının epidemiyolojisi. *In:* Tabak F, Balık İ, Tekeli E, eds. *Viral Hepatit 2007.* Ankara: Viral Hepatitle Savaşım Derneği. 2007: 108-17.
7. Kayabaş Ü, Bayındır Y, Yoloğlu S, Akdoğan D. Kronik hepatit B hastalarının aile bireylerinde HBsAg taraması. *Viral Hepatit Dergisi.* 2007; 12(3): 128-32.
8. Weinbaum CM, Williams I, Mast EE, *et al.* Recommendations for identification and public health management of persons with chronic hepatitis B virus infection. *MMWR Recomm Rep.* 2008; 57(RR-8): 1-20.
9. Zhang Z, Zhang L, Dai Y, *et al.* Occult hepatitis B virus infection among people with a family history of chronic hepatitis B virus infection. *J Med Virol.* 2015; 87(11): 1890-8. **[CrossRef]**
10. Tosun S. Türkiye'deki hepatit B epidemiyolojisi yayınlarının meta analizi. *In*: Tabak F, Tosun S, eds. *Viral Hepatit 2013*. Ankara: Viral Hepatitle Savaşım Derneği, 2013: 27-80.
11. Toy M, Onder FO, Wörmann T, *et al.* Age- and region-specific hepatitis B prevalence in Turkey estimated using generalized linear mixed models: a systematic review. *BMC Infect Dis.* 2011; 11: 337. **[CrossRef]**
12. Türkdoğan MK, Berktaş M, Tuncer I, Akdeniz H. Van bölgesinde viral hepatit B seroepidemiyolojisi. *Viral Hepatit Dergisi.* 1996; 1(1): 38-9.
13. Kaya A, Erbey MF, Okur M, Sal E, Üstyol L, Bektaş MS. Van yöresinde 0-18 Yaşları arasındaki çocuklarda hepatit B virusu seropozitifliği ve aşılanma durumu. *Çocuk Enfeks Derg.* 2011; 5(4): 132-5. **[CrossRef]**
14. Kurdoğlu Z, Efe Ş. Van İli'ndeki [sic] kadınlarda hepatit B, hepatit C ve HIV seroprevalansı. *Van Tıp Derg.* 2009; 16(4): 128-30.
15. Arabacı F, Şahin HA, Şahin İ, Kartal Ş. Kan donörlerinde HBV, HCV, HIV ve VDRL seropozitifliği. *Klimik Derg.* 2003; 16(1): 18–20.
16. He S, Su C, Shen L, Niu J. Occult hepatitis B virus infection in normal population, Xiamen. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi.* 2015; 49(2): 132-6.
17. Datta S, Banerjee A, Chandra P, Chowdhury A, Chakravarty R. Genotype, phylogenetic analysis, and transmission pattern of occult hepatitis B virus (HBV) infection in families of asymptomatic HBsAg carriers. *J Med Virol.* 2006; 78(1): 53-9. **[CrossRef]**
18. Zhang Z, Zhang L, Dai Y, *et al.* Occult hepatitis B virus infection among people with a family history of chronic hepatitis B virus infection. *J Med Virol.* 2015; 87(11): 1890-8. **[CrossRef]**
19. Kanbay M. *Hemodiyaliz Hastalarında Okült Viral B Hepatit Sıklığı ve Hepatit C Enfeksiyonunun Okült Viral B Hepatit Sıklığı Üzerine Etkisi* [Uzmanlık Tezi]. Ankara: Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, 2007.
20. Göral V, Özkul H, Atmaca S, Şit D, Çelik M. Kronik HCV'li hemodiyaliz hastalarında occult HBV infeksiyonu sıklığı. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi.* 2005; 4(2): 106-11.
21. Altındiş M, Uslan İ, Çetinkaya Z, *et al.* Hemodiyaliz hastalarının gizli hepatit B varlığı yönünden araştırılması. *Mikrobiyol Bül.* 2007; 41(2): 227-33.
22. Yeşil A. *Hemodiyaliz Hastalarında Okkült Hepatit B Enfeksiyonu Prevalansı* [Uzmanlık Tezi]. İstanbul: İstanbul Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği, 2008.
23. Demir M. *Hepatit B ile Karşılaşmış Tip 2 Diabetes Mellituslu Hastalarda Gizli Hepatit B Virüs Enfeksiyon Sıklığı* [Uzmanlık Tezi]. Ankara: Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Gastroenteroloji Bilim Dalı, 2006.
24. Doğukan M, Kizirgil A, Doğukan A. Hemodiyaliz, periton diyalizi ve prediyaliz hastalarda gizli hepatit B enfeksiyonunun polimeraz zincir reaksiyonu yöntemi ile araştırılması. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi.* 2009; 18(2): 55-61.
25. Altınbaş A, Ünal S. HIV pozitif kişilerde gizli (okult) HBV enfeksiyonu. *Türk HIV AIDS Dergisi.* 2006; 9(1):7-9.
26. Erdoğan V. *Kanserli Hastalarda Gizli Hepatit B Enfeksiyonunun Araştırılması* [Uzmanlık Tezi]. Sivas: Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, 2011.
27. Savcı Ü, Bulut Y. Hemodiyaliz hastalarında gizli Hepatit B enfeksiyonunun polimeraz zincir reaksiyonu ile araştırılması. *Turkish Journal of Clinics and Laboratory.* 2015; 6(1): 19-23. **[CrossRef]**
28. Bayram A, Tezcan S, Değirmenci A, *et al.* Ege Üniversitesi ve Mersin Üniversitesi Tıp Fakültelerinin kan merkezlerine başvuran HBsAg negatif kan vericilerinde HBV-DNA varlığının araştırılması. *Ege Tıp Dergisi.* 2016; 55(1): 26-8. **[CrossRef]**
29. Enginyurt Ö, Aksöz MK. Hepatit B taşıyıcılarının ailelerinde HBsAg taraması. *Güncel Gastroenteroloji.* 2012; 16(1): 50-2.
30. Pande C, Sarin SK, Patra S, *et al.* Hepatitis B vaccination with or without hepatitis B immunoglobulin at birth to babies born of HBsAg-positive mothers prevents overt HBV transmission but may not prevent occult HBV infection in babies: a randomized controlled trial. *J Viral Hepat.* 2013; 20(11): 801-10. **[CrossRef]**
31. Su H, Zhang Y, Xu D, *et al.* Occult hepatitis B virus infection in anti-HBs-positive infants born to HBsAg-positive mothers in China. *PLoS One.* 2013; 8(8): e70768. **[CrossRef]**
32. Xu L, Wei Y, Chen T, *et al.* Occult HBV infection in anti-HBs-positive young adults after neonatal HB vaccination. *Vaccine.* 2010; 28(37): 5986–92. **[CrossRef]**
33. Shahmoradi S, Yahyapour Y, Mahmoodi M, Alavian SM, Fazeli Z, Jazayeri SM. High prevalence of occult hepatitis B virus infection in children born to HBsAg-positive mothers despite prophylaxis with hepatitis B vaccination and HBIG. *J Hepatol.* 2012; 57(3): 515-21. **[CrossRef]**
34. Yengil E, Kurçer MA, Sırmatel F. Harran Üniversitesi Araştırma Hastanesinde hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) pozitif olgularda aile içi bulaşın incelenmesi. *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi.* 2009; 29(6): 1612-7.
35. Raimondo G, Allain JP, Brunetto MR, *et al.* Statements from the Taormina expert meeting on occult hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2008; 49(4): 652-7. **[CrossRef]**